TOXICOLOGY

第一章 Introduction To Toxicology

→ Occupational Toxicology :

美國工業、衛生協會訂定

【 TLV 】 : Threshold Limit Values

1. TLV-TWA :

(**threshold limit value - time weighted average**)

在此濃度下正常工作 8 小時 workday 或 40 小時 workweek，工作人員暴露於共間不會發生不良反應。

2. TLV-STEL :

(**threshold limit value - short-term exposure limit**)

在 15 分鐘暴露期間，不得超過共濃度（本濃度比 1 高）。

3. TLV-C :

(**threshold limit value - ceiling**)

任何時間不得超過此濃度。

→ Environmental Toxicology :

空氣、土、水.

【 AID 】 : Acceptable Daily Intake

→ 美國農業食物組織與 WHO 所定有關食品添加物之規格。

→ Ecotoxicology :

是環境毒物學之擴大；研究生態系統 Ecosystem 之毒物學。

§ . Specific Chemicals

1 . Air Pollutants：

- 佔空氣污染之五種主要污染物 (98%)：

CO	52%
SO_2	18%
Hydrocarbon	12%
Particulate matter	10%
NO_2	6%

- 來自工廠、電力、廢氣 ……

① Carbon Monoxide [CO]

TLV-TWA ： 50 ppm

TLV-STEL ：400 ppm

【機轉】

CO 與 hemoglobin 結合（不可逆）(共結合力比氧強220倍)

形成 Carboxyhemoglobin，不能送氧到組織（腦、心臟）。

【臨床】

CO 中毒 ⟶ 缺氧

(i) psychomotor impairment

(ii) headache

(iii) confusion 及喪失視覺敏感度

(iv) tachycardia, tachypnea 呼吸快, syncope, coma.

(v) deep coma, convulsion, shock, respirators failure.

[Note]:

Carboxyhemoglobin 15% 以下→ 無症狀

40% ⟶ collapse (虛脫),syncope.

60% 以上→ 死亡

【治療】

移開暴露區，維持呼吸，給氧氣以拮抗 CO 。

② **Sulfur Dioxide [SO_2]**

- SO_2 + 水分 → Sulfurous Acid
- 它會嚴重刺激眼、粘膜、皮膚。
- 吸入 SO_2 → 支氣管收縮
- 無特殊治療，僅針對呼吸道之刺激。

③ **Nitrogen Dioxide [NO_2]**

- 會發生 pulmonary edema
- 急性暴露於 NO_2 會產生對眼、鼻之刺激，咳嗽，呼吸困難，胸痛。
- 1-2 小時後即發生肺水腫現象。

④ **Ozone [O_3]**

TLA-TWA　0.1 ppm

- 會導致肺水腫、氣管炎。

2．**Solvents**

① **Halogenated Aliphatic Hydrocarbons**

- CCl_4 ,$CHCl_3$,trichloroethylene ,tetrachloroethylene, 1,1,1-trichloroethane (methylchloroform) .
- 影響 CNS, 肝, 腎, 心之功能。

② **Aromatic Hydrocarbons**

(i) **Benzene**

- 傷害骨髓，造成 Aplastic anemia。
- 早期症狀 —— 頭痛、疲勞、無食慾。

(ii) **Toluene (methylbenzene)**

- CNS 抑制劑。

3．Insecticides

① Chlorinated Hydrocarbon

- DDT, benzene hexachloride, cyclodienes (Aldrin), toxaphenes.
- 對人類毒性：
  使 Sod. channel 不活性，引起神經快速重複 firing → CNS stimulation.
- 對環境毒性：
  因這些 chlorinated hydrocarbon 不易分解。

② Organophosphorus Insecticides

- **Parathion：**
  抑制 acetylcholinesterase, 由於 phosphorylation ∴acetylcholin 聚集↑.

③ Carbamate

- 由於在 esteratic site 之 Carbamoylation, 而抑制 acetylcholinesterase.
- Carbaryl

④ Botanical：

- Nicotine, Rotenone, Pyrethrum.

4．Herbicides

① Chlorophenoxy Herbicides

- 2,4-D (2,4-Dichlorophenoxyacetic acid)
  2,4,5-T
  除草劑
- 2,4-D 大量會使人引起 coma，肌肉 hypotonic。

② Bipyridyl Herbicides

- **Paraquat：**
  對人：胃腸刺激 (hematemesis 吐血，bloody stools 血便)
  肺水腫

第二章　Chelators & Heavymetal Intoxication

Ⅰ. Pharmacology Chelators 螯合劑

【Chelating Agents】：

- 此化合物帶有二個以上負電 group，與帶正常金屬原子結合，
  → 排出體外。

- **Chelators** 作用：主要藉各種 ligand 與 metal binding 之作用。

- **Chelating Ligand**
  包括 function group 如：-OH, -SH, -NH.
  能提供電子 (electrone)，與金屬形成共價鍵 (coordinate - covalent bond)。

- 此 chelators 非選擇性，常與 Ca^{++}、Zn^{++} 形成共價鍵。
  (此二者為身體所必需)

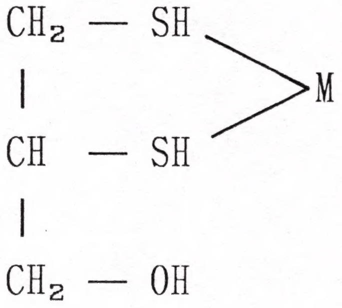
1 . Bidentate

※Dimercaprol (BAL)

(1) 無色油狀液體，具有臭蛋味，溶於水，但很快氧化。

(2) 溶於 10% peanut oil I.M. (會痛)

(3) 本品於二次大戰英國發現，用以對抗含砷泡沫性毒氣 (Lewisite) 故又叫 British Anti Lewisite.



(4) 本品直接與金屬在血中、體液中與細胞 Sulfhydryl-contain enzyme 發生作用。

(5) 可解 Arsenic, 汞中毒；鉛較差。

(6) I.M. 4 hrs 從腎排出。

(7) 中毒時 B.P.↑，心跳↑，噁心，嘔吐，頭痛，流淚，流涎，感覺異常 (paresthesia), Pain。

(8) 新的合成品：

DMPS ：2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate.

DMSA ：2,3-dimercaptosuccinic acid, 口服.

2．Penicillamine (Cuprimine, Depen)

(1) 是 Penicillin 之分解產物，可溶於水。

(2) 主要解 copper 毒，阻止銅之聚集，用於 Wilson's Disease；亦可用於鉛和砷中毒。

[Note]

Wilsons Disease： 銅蓄積在肝、腦，在角膜上有 Kayser-Fleischer 環。

(3) D-form 毒性較小。
L-form 會發生 B_6 缺乏，尿蛋白。

(4) 長期給藥→骨髓毒性（再生不良性貧血）

3．Polydentate

※ **EDTA (Ethylenediamine tetra-acetic acid)**

(1) 與鈣迅速結合。

(2) EDTA 中的鈣，可被鉛及其它一些金屬取代（Sr, Cd）。

(3) 毒性：發冷、熱，嘔吐，糖尿，近端腎小管浮腫。

4．Trientine

(1) 與 copper 結合。

(2) 治療 Wilson's Disease。

(3) 比 Penicillamine 毒性小，但研究發現大鼠長期使用後會發生畸形。

(4) 新藥：tetrathiomolybolate (毒性小)。

5．Deferoxamine

(1) 從 Streptomyces pilosus 分離。

(2) 對鐵的親和力高，爲鐵的解毒劑。

(3) 最近研究使用於慢性 dialysis 之 aluminum toxicity。

(4) 口服吸收不好，用 I.M. or I.P.。

(5) 與 iron-carrying protein (ferritin 及 hemosiderin) 的鐵相競爭，但對於 transferrin, cytochrome 的鐵無影響。

(6) 本品有毒性，嚴重時才使用，會發生低血壓 shock (尤其注射太快時)，腹瀉，肝、胃功能 failure。

II . Toxicology of Heavy Metals

1 . Lead

→ 空氣、食物、水皆有鉛，故要達到 lead-free 環境不可能。

【Pharmacokinetics】

- 無機鉛：由 GI、呼吸吸收；不易由皮膚吸收。
  有機鉛：完全由皮膚吸收。
- $t_{1/2}$在組織內爲 30 天，在骨內爲 20 年。
- 鉛可通過胎盤。

【Pharmacodynamics】

① Blood：影響造血系統 (hematopoietic system)，造成低色性貧血 (hypochromic anemia)。

② 神經系統：

- 造成手伸肌無痛性無力
  Painless weakness of the extensor muscle of the hand
  (Wristdrop 腕垂病)
- Brain edema
- Convulsion

③ 腎：腎 damage，B.P.↑，acute gout。

④ 降低生育力。

⑤ 食慾不振，便秘。

【治療】

① 無機鉛中毒

(a) I.V. infusion
Calcium disodium EDTA 8 mg／kg

(b) Dimercaprol 2.5 mg／kg I.M. (小孩)

(c) 慢性治療以 Penicillamine 1g 24hr 內分次給藥。

② 有機鉛中毒

用 anticonvulsant 治療 seizures。

2．Arsenic

→可由 GI、皮膚、呼吸道吸收；與紅血球 bound 95-99%
24 小時後，分佈到肝、肺、腎、神經組織 (2週)，再分佈到皮膚、hair、bone (年)。

(1) 急性、亞急性無機砷中毒：

- 激烈嘔吐、腹痛、皮膚刺激、喉炎、氣管炎；另外，三價砷會傷害毛細血管，引起增加 permeability；dehydration、shock、death。
- 立即 dimercaprol 3-5 mg/kg I.M. q.4h for 48hr
  然後每 12hr for 10days，直至砷完全排出。
  偶而可用 penicillamine 口服〔如用 dimercaprol (BAL) 不能忍受痛時〕。

(2) 慢性無機砷中毒：

- 鼻中隔穿孔、皮膚刺激、落髮、抑制骨髓、脂肪肝、腎傷害。

(3) 有機砷中毒：

- 抑制 Sulfhydryl enzyme，Cerebral lesion。

(4) Arsine Gas Poisoning：

AsH_3

- 破壞紅血球 → hemoglobinuria
- Acute Renal Failue 其症狀爲：dark urine, jaundice, 腹痛 (嚴重)。
- Chelation Therapy 不能阻止紅血球破壞
  ∴用 hemodialysis 以治療腎衰竭

３．Mercury (quicksilver 水銀)

(1) 急性中毒

→ 由於吸入高濃度之汞 Vapor。

【症狀】

胸痛、呼吸短促、metallic taste、噁心、嘔吐。

嚴重 case 有 muscle tremor。

【治療】

移開暴露地區，

給 dimercaprol 3-5 mg/kg I.M. q.4h for 48hr

然後每 12hr 打一次 for 10 天

(2) 慢性中毒

→ 診斷很困難。

【症狀】

齒齦炎 gingivitis，無色齒根 discolored gums，落牙，

唾液腺腫大，手、臂、腳有 tremor，及大腦功能異常，

如 Wilson 病。

【治療】

口服 penicillamine or N-acetylpenicillamine 250-500 mg

每天 4 次 for 10 天

[Note]

慢性汞中毒之治療研究很少，有關 chelation therapy 尚待研究。

第三章 Management of The Poisoned Patients

→ 每年有幾千件急性中毒，大部分自殺由於服用過量藥物或毒物，小孩誤服已有減少驅勢，由於有安全包裝及防治中毒教育之有效推展。

→ 治療：呼吸道阻塞、呼吸衰竭、B.P.↓、seizure。

Ⅰ. Toxicokinetics & Toxicodynamics

1. Special Aspects of Toxicokinetics

① Volume of Distribution

$$Vd = \frac{\text{Amount of drug in body}}{\text{Concentration of drug (Conc. in 血中)}}$$

- large volume of distribution > 5-10 L/kg

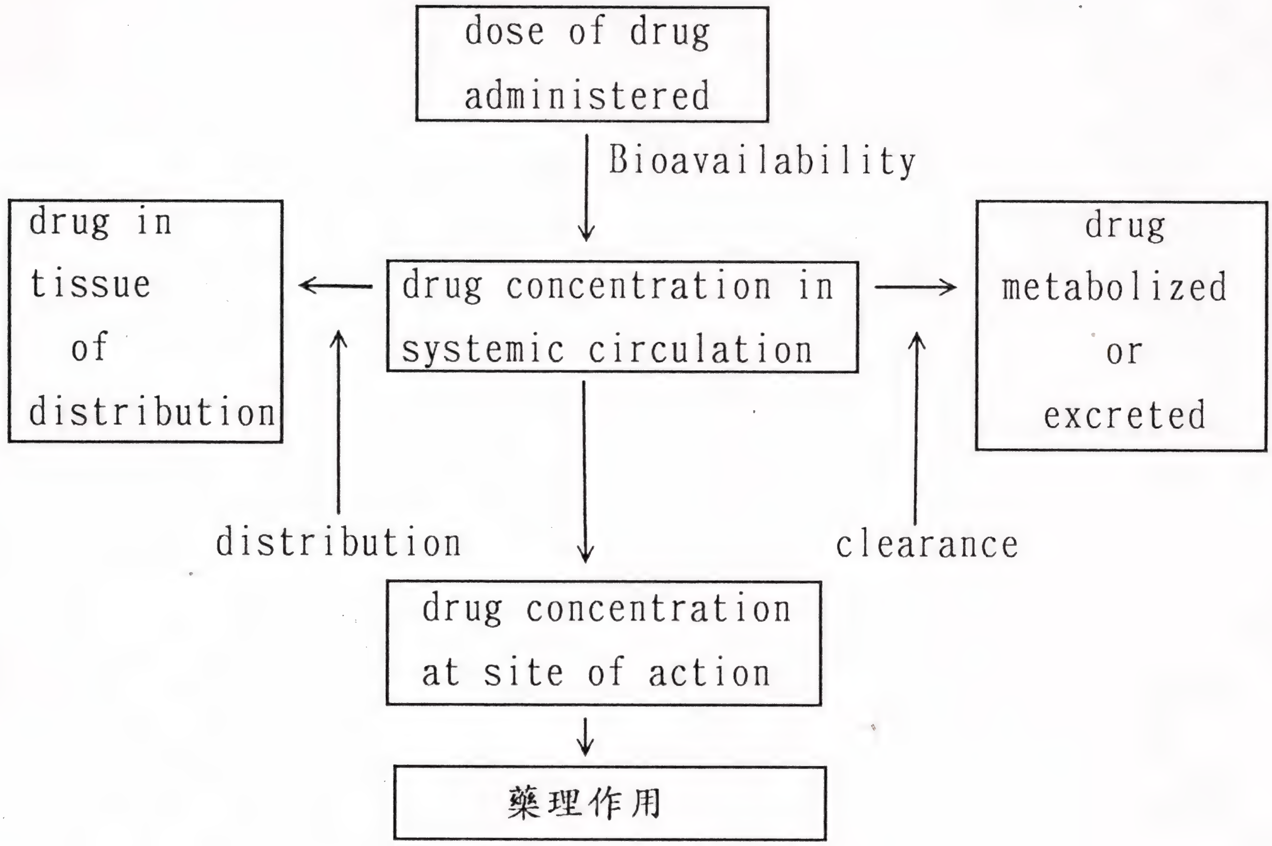
  〈Ex.〉
  - Antidepressant
  - Phenothiazines
  - PCP (phencyclidine)

- small volume of distribution < 1 L/kg

  〈Ex.〉
  - Theophylline
  - Phenobarbital
  - Lithium
  - Phenytoin

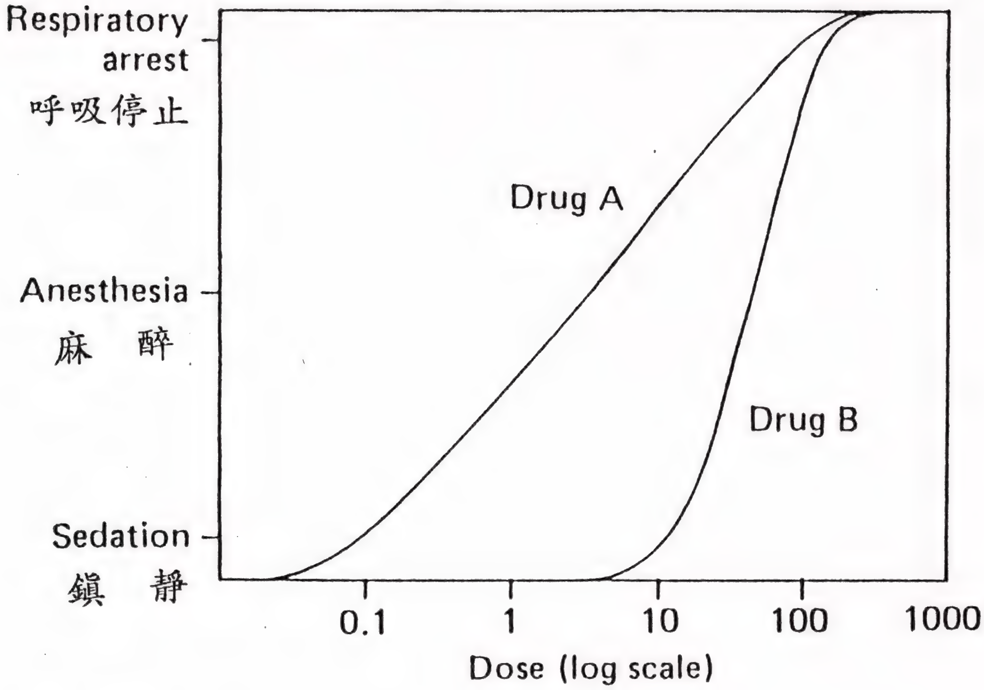
② Clearance

$$CL = \frac{\text{Rate of elimination}}{C}$$


dose of drug administered
Bioavailability
drug in tissue of distribution
drug concentration in systemic circulation
drug metabolized or excreted
distribution
clearance
drug concentration at site of action
薬理作用

2. Special Aspects of Toxicodynamics

Graded Dose-Response Curve



- Drug A：其致死量爲正常治療劑量之 100 倍。
- Drug B：陡坡；其致死量較正常治療量高 10 倍。

II. How Does The Poisoned Patient Die？

→ 毒物抑制 CNS 而 coma；Coma patient 不能呼吸，胃內容物進入氣管，使呼吸停止 → 死亡。

→ Cardiovascular Toxicity

- 由於直接抑制心收縮，使 B.P.↓.
  由於失血，使 hypovolemia 發生.
  由於直接影響心臟，使心跳 ↑ or ↓.
- B.P.↓由於下列藥物 overdose 引起：

  三環抗抑鬱劑
  Phenothiazines
  Theophylline
  Phenobarbital

→ Systemic Hypoxemia (血氧過少)

由於 Cyanide, Hydrogen sulfide, CO 中毒, 干擾 O_2 輸送 → 死亡。

→ Seizure, Muscular hyperactivity, Rigidity → 死亡。

- Seizure 由於缺氧，乳酸中毒引起。

→ Hyperthermia 發高燒，由於持續性肌肉張力↑，

→ 產生 Myoglobinuria，腎衰竭，乳酸中毒，血鉀↑，腦受傷，典型 (heat stroke) 中暑 (發熱病) 。

→ 另外 Seizure 也可由下列藥物中毒引起：

Tricyclic antidepressant ,	Lithium
Theophylline ,	Phencyclidine (PCP)
Isoniazide (INH) ,	Strychnine
Phenothiazines ,	Camphor
Cocaine	

→ 服毒。

Ⅲ. Initial Management of The Poisoned Patient

爲處理病人昏迷、痙攣，必須處理原則：

1. 清除呼吸道之嘔吐物，以維持呼吸；如呼吸不足，可用人工呼吸器。

2. 適當的脈搏、循環、血壓。

3. 成人給 50 ml 50% dextrose (25g) I.V.
   (病人昏迷由於低血糖)

4. Narcotic Drugs 中毒，可使用 Naloxone (Narcan) 2 mg I.V. ，以回復呼吸及 CNS 抑制。

【詳述如下】：

1. History & Physical Examination

A. History：可從家族、警察得知，或由服藥空瓶得知。

B. Physical Examination

(1) Vital Signs 生命徵象

指 B.P.、脈搏、呼吸、體溫。

→ B.P.↑，心跳快，可能由 Amphetamine，Cocaine，PCP，Nicotine，Antimuscarinic Drugs 引起。

→ B.P.↓，心跳慢，可能是 Narcotics，Clonidine，鎮靜安眠劑，β-blockers 之 overdose。

→ Tachycardia 及 B.P.↓，由於 Tricyclic Antidepressant，Phenothiazine，Theophylline。

→ 呼吸加快，是典型 Amphetamine 及 Sympathomimetics, Salicylates，CO，產生 metabolic acidosis 引起。

→ Hyperthermia 是由於 Synpathomimetics，Antimuscarinics，Salicylates，及藥物引起痙攣或肌肉僵直所引起。

→ Hypothermia 是由於 Narcotic，Phenothiazine，鎮靜劑，尤以暴露於冷處所引起。

(2) Eyes

→ 縮瞳 miosis 由於
Narcotic，Clonidine，Phenothiazines，有機磷殺蟲劑，Cholinesterase Inhibitor。

→ Deep Coma 由於 Sedative Drugs

→ Dilation of Pupil (Mydriasis)
Amphetamine，Cocaine，LSD，Atropine， Antimuscarinic Drugs。

→ 平行性眼球震動 (Nystagmus)
Phenytoin，Alcohol，Barbiturate。

→ 垂直平衡性眼球震動
PCP，Phencyclidine 中毒。

→ Ptosis
Botulism 臘腸菌病。

(3) Mouth

→ 由於腐蝕性物質之燒灼，在口腔可看出症候。

→ 亦可由口嗅出酒精、Hydrocarbon 溶媒、Paraldehyde、Ammonia 等之味。

→ Cyanide 中毒，亦可嗅出 almond 味。

→ Arsenic 及有機磷中毒，可嗅出蒜味。

(4) Skin

→ Atropine 中毒皮膚出現 flush、hot、dry。

→ 有機磷，Nicotine，Sympathomimetic 中毒出現，過度出汗。

→ 由 Hypoxemia 血氧過少，或 methemoglobinemia 變性紅血球症，會出現 Cyanosis (發紺)。

→ 由 Hepatic Necrosis，或由 Acetaminophen，或由 Amanita phalloides (白蕈) 等中毒，出現 Icterus (黃疸) 。

(5) Abdomen

→ Ileus 腸絞痛，由於典型

Antimuscarinic Drug，Narcotics，Sedatives 中毒。

→ Hyperactive Bowel Sound

Abdominal Cramping 痙攣，Diarrhea。

由於 organophosphates，iron，Arsenic，Theophyllin

及 Amanita Phalloides 中毒。

(6) Nervous System

→ Nystagmus 眼球震動
Dysarthria 發音困難
Ataxia

由於 Phenytoin，Alc.，Barbiturate 中毒。

→ Rigidity，Muscular Hyperactivity 由於

Methaqualone，Haloperidol，PCP (phencyclidine)

中毒。

→ Seizure，由於

Tricyclic Antidepressant，Theophylline，Isoniazide，

Phenothiazine 中毒。

→ Flaccid Coma 遲緩性昏迷，併有 "無反射性" 及

"等電位腦波" 之深度 Coma。

由於 Narcotic 及安眠藥所引起，且可能會有假性腦死

(mimic brain death)

[Note]:

其他參看 P.755 表 60-1

2. Laboratory & X-Ray Procedures

A. Arterial Blood Gases：

→ 由於 Hypoventilation → P_{CO_2} ↑ (Hypercapnia) 血碳酸過多症

→ 由於 Aspiration Pneumonia 或 藥物引起 Pulmonary Edema → P_{O_2} ↓

→ 由於 Hypoxia 血氧過少, Hypotension, Cyanide 中毒 → 產生 Metabolic Acidosis

B. Electrolytes

→ 正常 Anion Gap 為 12-16 meq/L

Anion gap = $(Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$

→ 假如有 diabetic ketoacidosis，renal failure，shock-induced lacticacidosis 以及 aspirin，methanol，ethylene glycol，isoniazid，iron 等引起 metabolic acidosis 時，均會造成 Anion Gap↑

Drug-Induced Anion Gap Acidosis

Type of elevation of the anion gap	Agents
metabolic acidosis	aspirin，methanol
lactic acidosis	iron，phenformin
ketoacidosis	ethanol

→ 又引起 Hyperkalemia

α-agent，β-blocker，digitalis，fluoride，lithium。

→ 引起 Hypokalemia

barium，β-agonist，caffeine，theophylline，diuretic，toluene。

C. Renal Function Tests

Renal Failure：由於 shock，多發性血管凝血 disseminated intravascular coagulation (DIC，或 myoglobinuria 等。

應量 Blood Urea Nitrogen 及 Creatinine。

→ 由於 Seizure or muscullar rigidity

會造成 muscle necrosis

∴血中 creatine phosphokinase (CPK) 及 myoglobin 即↑。

D. Serum Osmolality

血清中滲透度主要決定於血中之 Na^+, glucose, BUN，即

$(2\times Na^+[meq/l])+(Glucose[mg/dl]\div 18)+(BUN[mg/dl]\div 3)$

正常值爲 280-290 mosm/kg

但酒精及其他醇類會影響此 osmolality，

∴酒精不能以此公式計算。

但是 Alc. 會引起 osmolar gap，如下：

	molecular weight (g/mol)	lethal level (mg/dl)	corresponiding osmolar gap (mosm/kg)
Ethanol	46	350	75

E. Electrocardiogram

→ 典型 Tricyclic Antidepressant 及 Quinidin 之 overdose 會造成 QRS 加寬 0.1 sec.

→ QT 延長 (quinidine，phenothiazine，tricyclic antidepressant) 之中毒。

→ A-V block (digitalis 中毒)

F. X－Ray Findings

3. Specific Antidotes

[表 60-7 p.759]

Antidote	Poison	Comments
Acetylcysteine	Acetaminophen	
Atropine	有機磷	
Ethanol	Methanol	酒精給的負荷量爲 100mg/dl (成人：42g/kg) • Alc.致死量爲 350mg/dl
Ca EDTA	Lead	
Dimercaprol (BAL)	Arsenic Gold, 汞	
Penicillamine	銅，砷，鉛	
Deferoxamine	鐵鹽	

4. Methods of Enhancing Elimination of Toxins

A. Techniques Available

(1) Dialysis

(2) Renal Elimination

改變尿道 PH 值

→ 尿鹼性可以促進下列藥物排出：

Salicylate, Phenobarbital 中毒。

B. Dialysis

(1) Peritoneal Dialysis

(2) Hemodialysis 血液透析

(3) Hemoperfusion 血液灌流

5. Supportive Care

維持體液、電解質。